

(19)

KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: **1020030022655**

A

(43)Date of publication of application:
17.03.2003

(21)Application number: **1020010081826**

(71)Applicant: **NATURAL ENDOTECH CO., LTD.**

(22)Date of filing: **20.12.2001**

(72)Inventor: **KIM, JAE SU**

(30)Priority: **10.09.2001 KR 1020010055519**

(51)Int. Cl **A61K 35/78**

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND HEATH FOOD INDUCING IGF-1 SECRETION

(57) Abstract:

PURPOSE: A composition containing an extract of Polygoni Multiflori Radix, Zingiberis Rhizoma or Platycodi Radix having a component for inducing the secretion of IGF-1 is provided which can be orally administered to a person who has low secretion of IGF-1 in the form of a drug or health food.

CONSTITUTION: Polygoni Multiflori Radix, Zingiberis Rhizoma, Platycodi Radix or a mixture thereof is heated in water at 60 to 95deg.C to produce a crude extract. Thereafter, the crude extract is filtered with an ultrafiltration membrane with a nominal molecular weight cut-off of 50,000 to 100,000 Daltons. The pharmaceutical composition contains calcium, arginine, lysine, carboxymethyl cellulose or a mixture thereof, together with the above abstract.

© KIPO 2003

Legal Status

Date of final disposal of an application (20050202)

Date of registration (00000000)

Date of opposition against the grant of a patent (00000000)

BEST AVAILABLE COPY

(19) 대한민국특허청 (KR)
(12) 공개특허공보 (A)

(51) . Int. Cl. ⁷
A61K 35/78

(11) 공개번호 특2003 - 0022655
(43) 공개일자 2003년03월17일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 0081826
(22) 출원일자 2001년12월20일

(30) 우선권주장 1020010055519 2001년09월10일 대한민국 (KR)

(71) 출원인 (주)내츄럴엔도텍
서울특별시 용산구 한강로3가 63 - 1 세계일보일신석재동 2

(72) 발명자 김재수
서울특별시 용산구 이촌1동 (동부이촌동) 301 - 170반도아파트1동301호

(74) 대리인 특허법인세신

심사청구 : 있음

(54) IGF - 1 분비를 유도하는 약제학적 조성물 및 건강식품

요약

본 발명은 백하수오 추출물, 건강 추출물, 길경 추출물 또는 이들의 혼합물의 약제학적 유효량을 포함하고, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물 및 건강식품에 관한 것으로서, 본 발명의 약제학적 조성물은 종래부터 생약재로 이용되었던 백하수오, 건강 및 길경의 각각 추출물을 유효성분으로 포함하므로 인체에 대해 안정성이 있고, IGF - 1 분비 유도 성분을 포함하는 상기 백하수오, 건강 및 길경의 각각 추출물은 간단한 공정으로 대량으로 제조할 수 있어 경제적으로 매우 유용하며, 종래 당업계에서는 해결하지 못하였던 IGF - 1 분비 촉진제 원료의 다량 확보에 획기적으로 기여할 수가 있다.

대표도

도 2

색인이
백하수오, 건강, 길경, IGF - 1, 한의 여과

명세서

도면의 간단한 설명

도 1a는 본 발명의 백하수오 추출물에 의한 혈중 IGF-1의 농도 변화를 나타내는 그래프;

도 1b는 본 발명의 건강 추출물에 의한 혈중 IGF-1의 농도 변화를 나타내는 그래프;

도 1c는 본 발명의 길경 추출물에 의한 혈중 IGF-1의 농도 변화를 나타내는 그래프; 및

도 2는 본 발명의 추출물의 장기 복용에 따른 대퇴부의 길이 성장을 나타내는 사진.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 IGF-1 분비를 유도하는 약제학적 조성물 및 건강식품에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 생약재인 백하수오 추출물, 건강 추출물, 길경 추출물 또는 이들의 혼합물의 약제학적 유효량을 포함하고, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물 및 건강식품에 관한 것이다.

IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1)은 70개의 아미노산으로 구성된 단일쇄 폴리 펩타이드이로서, 간에서 주로 분비된다. IGF-1은 IGF-1 수용체를 통하여 자신의 기능을 발휘하게 된다. IGF-1의 생체 내 기능에 관해서 많은 연구가 실시되었으며, 그러한 연구를 통하여 IGF-1의 성장 촉진 이외의 다양한 기능 (예: 단백질 합성 촉진, 혈당량 감소 및 세포 분화 촉진)이 규명되었다.

예를 들어, Arsenijevic Y. et al, J. Neurosci., 15;21(18):7194(2001)에는 IGF-1이 신경성 줄기 세포의 증식에 필수적임을 보고하고 있고, Cappola AR. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 86(9):4139(2001)는 고령의 여자에 있어서 근력의 감소 및 운동능의 감소와 IGF-1의 생체 내 농도의 감소가 직접적으로 연관되어 있음을 보고하고 있다.

또한, 골격근의 재생을 IGF-1을 통하여 할 수 있다는 보고가 Shiotani A. et al., Gene Ther. 8(14):1043(2001)에 되어 있고, 에탄올 과용 후에는 IGF-1의 생체내 이용효율 (bioavailability)가 크게 감소된다는 보고도 있다 (Rojdm ark S. et al., J. Endocrinol. Invest., 24(7):476(2001)). 한편, IGF-1은 세포의 증식에 중요한 역할을 한다는 것이 보고되어 있고 (Singleton JR. et al., Neurobiol. Dis. 8(4):541(2001)), 당뇨 환자 (제 1 형 및 제 2 형)에 있어서 IGF-1이 치료 효과를 나타낸다는 것도 보고 되어 있다 (Thraikill KM, Diabetes Technol Ther., 2(1):69-80(2000)).

Seck T. et al.은 IGF-1의 혈액내 저농도는 폐경기 이후의 여성에 있어서 대퇴골의 감퇴와 직접적인 연관이 있음을 규명하였고 (Clin. Endocrinol., 55(1):101(2001)), Conti E. et al.은 심근 경색의 급성 단계에서 IGF-1의 급격한 감소가 관찰 되었음을 보고 하였다 (J. Am. Coll. Cardiol., 38(1):26(2001)).

IGF-1은 다양한 기관에서 허혈-리퍼퓨전 손상에 대한 세포 보호능을 갖고 있다는 다양한 보고가 있고, Nakao Y. et al., J. Thorac Cardiovasc. Surg., 122(1):136(2001)은 IGF-1이 신경 세포 사멸을 억제하는 능력이 있음을 보고 하고 있다. 또한, IGF-1의 결핍은 생후 성장의 결여, 정신 발달 지연, 소두증 및 감각 신경의 무감증을 초래하며, 이러한 증상을 나타내는 환자에는 성장 호르몬이 정상적으로 분비가 되고, 성장 호르몬에 의한 시그널링이 정상적으로 이루어지나, IGF-1이 국소적으로 또는 전신적으로 생성되지 않는다는 보고도 있다 (Woods KA. et al., N. Engl. J. Med., 335:1363(1996)). 한편, IGF-1이 결핍된 환자에게 IGF-1을 투여한 경우에는 체조성, 인슐린 민감성, 골 무기질 밀도 및 길이 성장이 개선된다는 보고도 있다 (K.A. Woods. et al., J. Clin. Endocri. & Met., 85:1407(2000)).

또한 Blum et al. (J. Clin. Endocrinol. Metab. 76:1610-1616(1993))의 보고에 따르면, IGF-1과 IGF 결합 단백질 3 (IGFBP-3)의 혈액 내의 수준이 낮은 어린이는 키가 작고, 키가 큰 아이는 IGF-1의 수준이 높다고 보고하였다. 또 다른 논문에 의하면, IGF-1의 장기적인 치료는 키 성장 속도를 증가시키는데 효과적이라는 것이 보고된바 있어 (Ranke et al., Horm. Res. 44: 253-264 (1995)), IGF-1은 성장 호르몬이 부족한 환자들의 치료에 효과적임을 규명하였다.

상술한 바와 같이, IGF-1은 생체 내에서 다양한 기능을 하고, 성장 호르몬과 협동적으로 또는 개별적으로 생체 내에서 작용을 하며, 성장 호르몬의 시그널에 의해 또는 개별적으로 생체 내에서 작용을 하여 상술한 다양한 기능을 발휘한다는 것을 알 수 있다.

따라서, 생체 내에서 IGF-1의 생성을 촉진시킬 수 있는 물질에 대한 요구가 대두되고 있는 실정이다.

본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문이 참조되고 그 인용은 괄호 내에 표시되어 있다. 인용된 논문의 개시 내용은 그 전 체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준과 본 발명의 내용이 보다 상세하게 설명된다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명자는 상기한 당업계의 요구를 해결하고자 예의 연구 노력한 결과, 종래부터 생약재로 사용되었던 백하수오 추출물, 건강 추출물, 길경 추출물 또는 이들의 혼합물이 상술한 다양한 생체 내 기능을 발휘하는 IGF-1의 분비를 유도하는 효과를 나타내고, 상기한 추출물을 포함하는 의약 및 식품이 사람에게 무해하다는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명의 목적은 IGF-1 분비 유도용 약제학적 조성물을 제공하는 데 있다.

본 발명의 다른 목적은 노화로 발생하는 각종 생리적 질환의 치료 및 예방, 그리고 성장 보조 목적을 갖는 생리 활성 증진용 건강 식품을 제공하는 데 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 백하수오, 건강 또는 길경으로부터 IGF-1 분비 유도 활성을 갖는 성분의 제조방법을 제공하는 데 있다.

발명의 구성 및 작용

본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 (a) 약제학적 유효량의 백하수오 추출물, 건강 추출물, 길경 추출물 또는 이들의 혼합물; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 IGF-1 (insulin-like growth factor-1)의 감소에 의해 유발되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

상술한 IGF-1 분비를 유도하는 본 발명의 약제학적 조성물은 IGF-1의 생체 내 생성이 감소된 개체에 투여되어 다양한 증상 및 질환을 개선시킬 수 있다. 예컨대, 체조성, 인슐린 민감성, 골 무기질 밀도 및 길이 성장을 개선시킬 수 있고, 또한 정신 발달 지연, 소두증, 감각 신경의 무감증 및 폐경기 이후의 여성의 대퇴골 감소를 억제할 수 있으며, 신경 세포의 증식을 촉진시킬 수 있고, 고령의 여성에 있어서 근력의 감소 및 운동능의 감소를 억제할 수 있다. 그리고 성장판이 닫히지 않았으나 성장이 지체 혹은 부족한 어린이와 청소년들에게는 성장을 촉진시킬 수 있다.

이러한 다양한 기능을 하는 IGF-1의 분비 유도제로 이용될 수 있는 후보 물질을 본 발명에서는 생약재로 하였던 바, 이는 생약재는 천연물질이고, 종래부터 약재로서 이용되어 그 안정성이 입증된 것이기 때문이다. 탐색한 생약재 가운데 백하수오 (*Cynanchum wilfordii* (Max) Hem & ley), 건강 (*Zingiberis officinale* ROSC) 및 길경 (*Platycodon Radix*)이 매우 우수한 IGF-1 분비 유도 효과를 나타내었다.

한편, 천연물로부터 생리 활성 물질을 분리하고 이를 의미 있는 순도로 분리하여 제품화하는 과정은 효과적인 공정개발 연구가 수반되어야 한다. 특히 생산방법의 경제성, 제조된 물질의 생리적 활성도 유지 및 검증 측면에서 여러 가지 고려해야 할 사항이 많다. 이에 본 발명자는 천연 생약재로부터 IGF-1 분비 유도 성분의 추출물을 약효 손실 없이 대량으로 제조하는 방법을 개발하고 이를 확인하였다. 특히, 생약재는 일반적으로 고가이기 때문에, 생리 활성 물질을 분리하는 방법에서 경제적인 측면이 매우 중요한 고려 요소가 된다.

본 발명의 약제학적 조성물에 있어서, 추출물은 상기한 생약재를 열수 가열하여 추출한 다음 한외 여과막으로 여과하여 수득한 추출물이다. 가열에 의한 추출시 사용되는 용매는 물로서, 이는 최종적으로 수득되는 조성물이 인체에 유해하지 않도록 하기 위한 것으로서, 메탄올 등의 유기 용매는 본 발명에서는 사용되지 않는다.

한편, 상기 가열은 60℃ - 95℃에서 하는 것이 바람직하고, 60℃ 이하인 경우에는 생약재로부터 유효 성분이 잘 추출되지 않고, 95℃를 초과하는 경우에는 유효성분의 파괴가 가속적으로 발생할 수도 있다. 가열 온도는 보다 바람직하게는 80℃ - 90℃이다. 가열 추출된 추출물은 이어, 감온시킨 다음, 원심분리 또는 여과지 등과 같은 방법으로 침전물이 제거된다.

침전물이 제거된 맑은 추출물은 이어, 분자량에 따라 분리가 이루어져 저분자량의 추출물이 수득된다. 본 발명에서 이 용될 수 있는 분자량에 따른 분리는 한외 여과 방법에 의해 실시되며, 이는 수율, 편리성 및 경제성을 고려하여 다양한 방법 중에서 가장 바람직한 것을 선택한 것이다.

본 발명에서 한외 여과시 이용되는 한외 여과막은 바람직하게는 분자량 컷 오프 (Molecular Weight Cut Off)가 30,000 - 100,000인 것이고, 만일 MWCO가 30,000 미만을 사용할 경우에는 추출물의 분리에 있어 소요시간이 많이 걸리기 때문에 경제성에 문제가 있으며, MWCO가 100,000를 초과하는 막을 이용하는 경우에는 생리 활성 성분과 거대분자 물질과의 분리도가 낮아져 최종적으로 제조되는 본 발명의 추출물의 상대순도가 저하되는 문제점이 있다. 본 발명에 있어서의 한외 여과막은 보다 바람직하게는 MWCO가 50,000 - 100,000의 것을 사용하는 것이다.

본 발명에 있어서, 보다 바람직하게는 상기 한외여과 과정에 이어 농축 단계가 실시된다. 상기 농축 단계에 의해 고농도의 약리 성분을 포함하는 추출물이 제조된다. 농축은 당업계에서 통상적으로 이용되는 다양한 방법으로 실시될 수 있고, 예컨대 감압가열에 의해 실시될 수 있다. 한편, 필요한 경우에는 최종적으로 제조된 추출물은 감압건조 등에 의해 분말화 될 수 있다.

본 발명의 조성물을 제조하는 상술한 제조방법은 용이하게 실시할 수 있으면서도, 고순도, 고수율 및 경제적으로 IGF-1 분비 작용을 지닌 핵심 성분을 분리할 수 있는 장점이 있다.

본 발명의 약제학적 조성물에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 질환은 IGF-1의 감소에 의해 유발되는 모든 질환을 포함하지만, 바람직하게는 대퇴골 감퇴, 길이 성장 악화, 골 무기질 밀도의 감소, 노화 또는 체조성 악화이며, 보다 바람직하게는 대퇴골 감퇴 또는 길이 성장 악화이며, 가장 바람직하게는 대퇴골 감퇴이다.

본 발명의 약제학적 조성물은 생체 내에서 IGF-1의 분비 유도를 하여 골 형성을 촉진하는 활성을 갖으며, 골 손실을 억제하는 활성을 갖는다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 약제학적 조성물은 칼슘, 아르기닌, 리신, 카복시메틸 셀룰로오스 또는 이들의 혼합물을 추가적으로 포함한다. 상기 추가 성분 가운데, 칼슘은 뼈의 주 무기성분이고, 아르기닌은 체내에서 성장호르몬이 분비되는 작용을 증진시키며, 리신은 아르기닌의 작용을 증진시키고, 카복시메틸 셀룰로오스는 복합 조성물의 함습을 억제하여 미생물의 증식 가능성을 줄일 수 있고 동시에 여러 물질의 균일한 혼합을 용이하게 하기 때문이다. 본 발명의 약제학적 조성물이 상기 성분들을 추가적으로 포함하는 경우에, 유효 성분으로서의 추출물 100 중량부를 기

준으로 하여, 칼슘 65 내지 80 중량부, 아르기닌 25 내지 40 중량부, 리신 5 내지 20 중량부 및 카복시메틸 셀룰로오스 2 내지 8 중량부가 보다 바람직하다.

본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하며, 보통으로 숙련된 의사는 소망하는 치료 또는 예방에 효과적인 투여량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 약제학적 조성물을 경구 투여하는 경우, 적합한 투여량은 백하수오 추출물, 건강 추출물, 길경 추출물 또는 이들의 혼합물을 성인 기준으로 1일 1회 0.3 내지 3 g씩 투여하는 것이다. 본 발명의 약제학적 조성물의 투여 경로는 경구 또는 비경구 투여가 모두 가능하지만, 경구 투여가 바람직하다.

본 발명의 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써, 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기내에 내입시켜 제조될 수 있는데, 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡슐제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

본 발명의 다른 양태에 따르면, 백하수오 추출물, 건강 추출물, 길경 추출물 또는 이들의 혼합물을 유효 성분으로 하는 IGF-1 분비 유도용 건강 식품 조성물을 제공한다.

본 발명의 건강식품은 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 성분을 포함할 수 있다. 예컨대, 드링크제로 제조되는 경우에는, 본 발명의 유효성분 이외에 구연산, 액상과당, 설탕, 포도당, 초산, 사과산, 과즙, 두충 추출액, 대추 추출액, 감초 추출액 등을 추가로 포함시킬 수도 있고, 분말 형태로 제조되는 경우에는, 본 발명의 유효성분을 분말화시킨 다음, 필수 아미노산인 리신, 아르기닌, 오르니틴, 글리신 및 트립토판 등과, 니아신, 감마 하이드록시 부틸레이트 등의 성분 등을 추가로 포함시킬 수도 있다.

백하수오 추출물, 건강 추출물, 길경 추출물 또는 이들의 혼합물을 포함하는 본 발명의 조성물은 성인 위주의 허약체질 개선 및 노화억제, 골다공증 예방, 체조성 개선 등 다양한 목적으로 사용 가능하다.

본 발명의 조성물은 IGF-1의 분비를 효과적으로 촉진시킬 뿐만 아니라, 안전성이 입증되어 이미 생약제로서 사용되는 백하수오, 길경 및 건강을 사용하기 때문에, 인체에 대한 부작용이 거의 없다.

이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

실시예

실시예 재료

백하수오, 건강 및 길경은 대한민국 서울시 종로구에 위치하는 경동시장에서 그늘에서 건조시킨 상태의 상품을 구입하여 추출물 제조에 사용하였다.

실시예 1: 유효성분의 제조

IGF-1 분비 유도용 약제학적 조성물의 유효성분인 백하수오 추출물, 건강 추출물 및 길경 추출물을 각각 제조하였다.

실시예 1-1: 백하수오 추출물의 제조 (I)

백하수오 50 g을 증류수 1.5 ℓ 에 침지하고, 90℃에서 2시간 동안 가열 및 여과하여 수용성 추출액 0.7 ℓ 를 수득하였다. 수득한 추출액 0.7 ℓ 를 상온에서 보관하고, 여과된 고형분에 증류수 증류수 0.7 ℓ 를 다시 첨가한 후, 90℃에서 2시간 동안 가열 및 여과하여 수득한 수용성 추출액을 상기 상온에서 보관된 추출액과 혼합하고, 90℃에서 가열하여 500 ml의 농축된 추출액을 수득하였다. 이어, 탁상용 원심분리기에서 10분 동안 3000 x g로 원심분리하여 상등액을 수득하고, 3기압의 질소 및 50,000 MWCO (직경 76 mm)의 한외여과막을 사용한 교반셀 (stirred cell) 장치 (Amicon, U.S.A)를 이용하여 여과하였다. 이때, 추출물의 농축과정에서 막힘 현상이 발생되면 새로운 한외여과막으로 교체하여 작업을 계속하였고, 막힌 막은 세척액 (0.1 N 가성소다, 20% 에탄올)으로 세척하여 재사용하였다.

상기한 추출단계 및 여과단계에서의 추출효율을 측정하기 위하여, 각 단계에서 수득한 추출물을 감압건조 (freeze dryer, Edwards, U.S.A.)하여 수득한 분말의 중량을 기준으로 하여 추출 효율을 계산하였다

실시예 1-2: 백하수오 추출물의 제조 (II)

분자량 50,000 MWCO (직경 76 mm)의 한외여과막 대신에 100,000 MWCO (직경 76 mm)의 한외여과막을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1-1과 동일한 방법을 이용하여 백하수오 추출물을 제조하고, 이들의 추출 효율을 계산한 다음, 실시예 1-1에서 제조된 추출물과 비교하였다. 그 결과는 표 1과 같다.

[표 1]

구 분	중량 (g)	추출효율 (%)
초기 약제	50	100
가열 및 추출 단계	15	30
50,000 MWCO 여과	9	18
100,000 MWCO 여과	11	22

실시예 1-3: 건강 추출물의 제조 (I)

백하수오 50 g 대신에 건강 50 g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1-1과 동일한 방법을 이용하여 건강 추출물을 제조하고, 이들의 추출효율을 계산하였다.

실시예 1-4: 건강 추출물의 제조 (II)

백하수오 50 g 대신에 건강 50 g을 사용하고, 50,000 MWCO (직경 76 mm)의 한외여과막 대신에 100,000 MWCO (직경 76 mm)의 한외여과막을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1-1과 동일한 방법을 이용하여 건강 추출물을 제조하고, 이들의 추출효율을 계산한 다음, 실시예 1-3에서 제조된 추출물과 비교하였다. 그 결과는 표 2와 같다.

[표 2]

구 분	중량 (g)	추출 효율 (%)
초기 약제	50	100
가열 및 추출 단계	9.5	19
50,000 MWCO 여과	2	4
100,000 MWCO 여과	3	6

실시에 1-5: 길경 추출물의 제조 (I)

백하수오 50 g 대신에 길경 50 g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1-1과 동일한 방법을 이용하여 길경 추출물을 제조하고, 이들의 추출효율을 계산하였다.

실시에 1-6: 길경 추출물의 제조 (II)

백하수오 50 g 대신에 길경 50 g을 사용하고, 50,000 MWCO (직경 76 mm)의 한외여과막 대신에 100,000 MWCO (직경 76 mm)의 한외여과막을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1-1과 동일한 방법을 이용하여 길경 추출물을 제조하고, 이들의 추출효율을 계산한 다음, 실시예 1-5에서 제조된 추출물과 비교하였다. 그 결과는 표 3과 같다.

[표 3]

구 분	중량 (g)	추출 효율 (%)
초기 약제	50	100
가열 및 추출 단계	9.5	19
50,000 MWCO 여과	4.3	8.5
100,000 MWCO 여과	5.5	11

상기 표 1 내지 표 3에서 알 수 있듯이, 추출 효율 및 IGF-1 분비 성분의 정제도를 모두 고려하면, MWCO가 100,000 이하인 한외여과막을 이용하는 것이 바람직함을 알 수 있다.

실시에 2: 본 발명의 추출물의 생체 내 IGF-1 분비 유도 효과

먼저, 실시예 1-1, 1-3 및 1-5에서 제조한 각 분말추출물 252 mg을 각각 증류수 1 ml에 용해시켜서 각각의 투여액을 제조하였다.

한편, 성장호르몬의 분비 자극에 대한 반응성을 증대시키기 위하여, 통상의 방법에 따라 약 300 g의 평균체중을 가지는 9주령 웅성 스프라그 돌리계 래트를 하루 동안 절식시키고, 이들에게 경구 투여용 주사기를 이용하여 증류수 1 ml를 경구투여한 대조군, 동일한 방법으로 백하수오 추출물을 투여한 실험군 1, 동일한 방법으로 건강 추출물을 투여한 실험군 2 및 동일한 방법으로 길경 추출물을 투여한 실험군 3을 준비하였다. 또한, 각 대조군과 실험군에서 IGF-1의 농도를 측정하기 위하여, 투여 2시간 전에 꼬리에서 채혈하고, 투여 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및 10시간이 경과한 후에 꼬리에서 채혈하였는데, 성장호르몬의 분비 패턴에 영향을 줄 수 있는 마취제는 사용하지 않았다.

각각 채혈된 시료를 EIA (enzyme immunoassay) 키트 (Diagnostic System Laboratory, U.S.A.)에 적용하여, 채혈된 각 혈액에 함유된 IGF-1의 양을 정량하였다. 그 결과는 도 1a 내지 도 1c와 같다.

도 1a 내지 도 1c는 시간에 따라 변화된 혈중 IGF-1의 농도를 나타내는 그래프이다. 도 1a 내지 도 1c에서 확인할 수 있듯이, 투여 4시간 후부터 시간의 경과함에 따라 대조군에 비하여 실험군의 혈중 IGF-1의 농도가 증가하며, 이러한 양상은 투여 8시간이 경과한 후에 최대치를 나타내었고, 이후에는 점차 감소함을 알 수 있었다. 아울러, 시간의 경과에

따라, 전체적으로 혈중 IGF-1의 농도가 감소함을 알 수 있는데, 이는 실험군으로 사용한 래트에서의 생체 리듬에 따른 자연적인 현상이므로, 본 발명의 약제학적 조성물의 효과를 정확히 판단하기 위하여는 시간에 따른 IGF-1 농도의 절대량을 비교하기 보다는 각 시간대에서 대조군의 IGF-1 농도와 실험군의 IGF-1의 농도를 비교하여야 할 것이다.

따라서, 본 발명의 백하수오, 건강 및 길경 추출물은 IGF-1의 분비를 유도한다는 것을 알 수 있다.

실시예 3: 본 발명의 추출물에 의한 길이 성장 촉진 확인

상기 실시예 1-1, 1-3 및 1-5에서 제조한 분말 추출물을 표 4의 조성으로 사료에 첨가하여 IGF-1 분비 유도용 사료를 제조하였다.

[표 4]

성분	함유량 (사료 15g당)
백하수오 추출물	15 mg
건강 추출물	15 mg
길경 추출물	20 mg
해조칼슘	37.5 mg
아르기닌	16.8 mg
리신	5.6 mg
CMC (carboxy methyl cellulose)	2.25 mg
기타	-

그런 다음, 상기 조성물을 3 주령 웅성 스프라그 돌리계 래트에게 8주간 섭식시킨 실험군과 유효 성분이 누락된 조성물을 동일한 조건으로 섭식시킨 대조군을 준비하고, 대조군과 실험군의 대퇴부 뼈를 적출하여 길이 성장 변화를 측정하였다. 그 결과는 도 2와 같다.

도 2에서 중앙선을 기준으로 우측에 존재하는 뼈는 4마리의 실험군으로 부터 적출한 대퇴부 뼈이고, 좌측에 존재하는 뼈는 4마리의 대조군으로 부터 적출한 대퇴부 뼈이다. 도 2에서 확인할 수 있듯이, 본 발명의 조성물을 섭식하는 경우, 동물의 길이 성장의 지표가 되는 대퇴부 뼈의 길이가 증가함을 알 수 있었다.

제조예: 건강식품 드링크제

상기 실시예 1-1, 1-3 및 1-5에서 수득한 백하수오 추출물 15 mg, 건강 추출물 15 mg 및 길경 추출물 20 mg을 용해시킨 증류수 80 ml, 액상과당 10 ml, 구연산 0.5 ml 및 감초 추출액 9.5 ml를 혼합하여, 본 발명의 드링크제를 제조하였다.

발명의 효과

이상에서 상세히 설명하였듯이, 본 발명은 IGF-1 분비 유도 성분을 포함하는 약제학적 조성물 및 건강 식품 조성물을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 종래부터 생약재로 이용되었던 백하수오, 건강 및 길경의 각각 추출물을 유효 성분으로 포함하므로 인체에 대해 안정성이 있고, IGF-1 분비 유도 성분을 포함하는 상기 백하수오, 건강 및 길경의 각각 추출물은 간단한 공정으로 대량으로 제조할 수 있어 경제적으로 매우 유용하며, 종래 당업계에서는 해결하지 못하였던 IGF-1 분비 촉진제 원료의 다량 확보에 획기적으로 기여할 수가 있다. 또한, 본 발명의 백하수오, 건강 및 길경 추출물은 IGF-1 분비가 저조한 어린이 및 성인에게 의약 또는 건강 식품의 형태로 경구투여 될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

(a) 약제학적 유효량의 백하수오 추출물, 건강 추출물, 길경 추출물 또는 이들의 혼합물; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 IGF - 1 (insulin - like growth factor - 1)의 감소에 의해 유발되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물.

청구항 2.

백하수오 추출물, 건강 추출물, 길경 추출물 또는 이들의 혼합물을 유효 성분으로 포함하는 IGF - 1의 분비 유도용 건강 식품 조성물.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 추출물은 다음의 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 조성물:

(a) 백하수오, 건강, 길경 또는 이들의 혼합물을 60 - 95℃의 열수로 추출하여 초기 (crude) 추출물을 수득하는 단계; 및

(b) 상기 초기 추출물을 분자량 컷 오프가 30,000 - 100,000인 한의 여과막을 이용하여 여과하는 단계.

청구항 4.

제 3 항에 있어서, 상기 열수의 온도는 80 - 90℃인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5.

제 3 항에 있어서, 상기 한의 여과막의 분자량 컷 오프는 50,000 - 100,000인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 칼슘, 아르기닌, 라이신, 카복시메틸 셀룰로오스 또는 이들의 혼합물을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 IGF - 1 의 감소에 의해 유발되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, 상기 IGF - 1 의 감소에 의해 유발되는 질환은 대퇴골 감퇴, 길이 성장 악화, 골 무기질 밀도의 감소, 노화 및 체조성 악화로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 IGF - 1 의 감소에 의해 유발되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물.

청구항 8.

제 7 항에 있어서, 상기 IGF - 1 의 감소에 의해 유발되는 질환은 대퇴골 감퇴 또는 길이 성장 악화된 것을 특징으로 하는 IGF - 1 의 감소에 의해 유발되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물.

청구항 9.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 조성물은 골 형성을 촉진하는 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

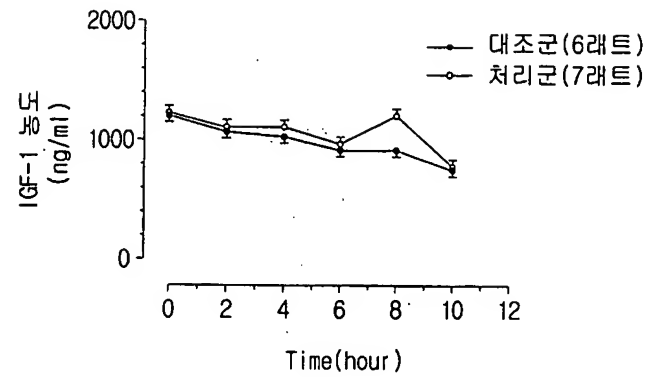
청구항 10.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 조성물은 꿀 손실을 억제하는 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

도면

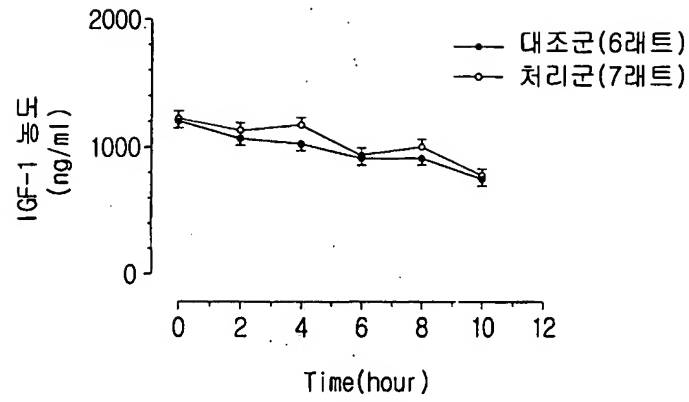
도면 1a

백하수오



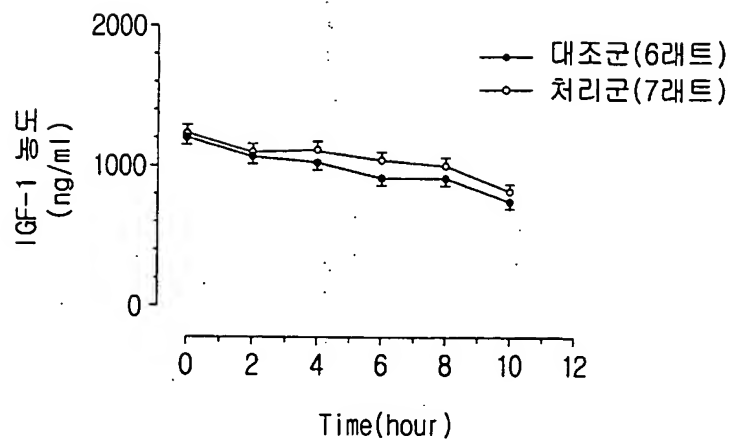
도면 1b

건강

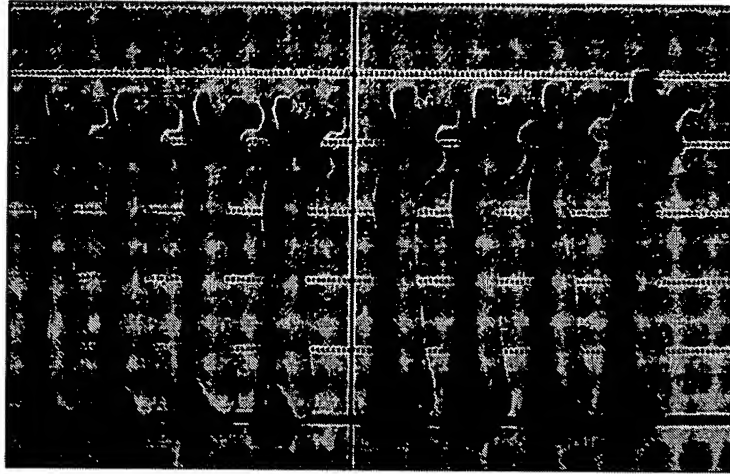


도면 1c

질경



도면 2



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.